

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 11 月 1 日 (01.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/80854 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/202, A61P 3/06, 3/10, 43/00
(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03442
(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 23 日 (23.04.2001)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願2000-122974 2000 年 4 月 24 日 (24.04.2000) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日研化学株式会社 (NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-0045 東京都中央区築地5丁目4番14号 Tokyo (JP). 長崎県 (NAGASAKI PREFECTURAL GOVERNMENT) [JP/JP]; 〒850-8570 長崎県長崎市江戸町2番13号 Nagasaki (JP).
(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 四童子好廣
- (54) (SHIDOJI, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒851-2195 長崎県西彼杵郡長与町吉無田郷822 県立 長崎シーボルト大学内 Nagasaki (JP). 石橋直人 (ISHIBASHI, Naoto) [JP/JP]; 〒330-0835 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研化学株式会社 大宮研究所内 Saitama (JP).
(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) ; 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
(81) 指定国 (国内): CA, JP, US.
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
添付公開書類:
— 国際調査報告書
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ACTIVATORS FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR

(54) 発明の名称: ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体の活性化剤

(57) Abstract: Activators for peroxisome proliferator-activated receptor which contain polyprenyl compounds, preferably (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoic acid as the active ingredient; and drugs for preventing and/or treating hyperlipidemia, non-insulin dependent diabetes mellitus, etc. which contain, as the active ingredient, polyprenyl compounds.

(57) 要約:

ポリプレニル化合物、好ましくは (2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸を有効成分として含むペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体の活性化剤、及びポリプレニル化合物を有効成分として含む高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病等の予防及び／又は治療のための医薬。

WO 01/80854 A1

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

明 細 書

ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体の活性化剤

技術分野

本発明は、ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor: 以下、本明細書において「PPAR」と略す場合がある)の活性化剤に関するものである。

背景技術

現在、我が国の高脂血症患者及び糖尿病患者は併せて 1000 万人以上と推定され、その数は増加の一途にある。糖尿病患者の多くはインスリン非依存性糖尿病であり、その特徴はインスリンの作用に抵抗性を示す高血糖等を呈する病態である。また、高脂血症や糖尿病では、高インスリン血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧及び肥満等の病態が高頻度に発生し、臨床上問題とされている。近年、これら複数の症状を示す病態は X 症候群と呼ばれ、重篤な疾患として位置付けられている(引用文献: Diabetes、37、1595-1607(1988))。

これらの疾患に対する治療薬として、クロフィブレートに代表されるクロフィブレート系誘導体やピオグリタゾン、トログリタゾンに代表されるチアゾリジン誘導体等が使用されている。クロフィブレート系誘導体は PPAR α の活性化作用を有し(引用文献: Nature、347、645-650(1990))、肝臓において脂肪酸 β 酸化系酵素を介して脂質代謝を改善すると考えられている。また、チアゾリジン誘導体は PPAR γ の活性化作用を有し(引用文献: J. Biol. Chem.、270、112953-112956(1995))、インスリン抵抗性を改善し血糖を低下させると考えられている(引用文献: Diabetes、45、1661-1669(1996))。

しかしながら、PPAR の作動薬は一般的に肝機能障害等の副作用が報告されており、PPAR γ 作用薬の一つであるトログリタゾンは肝機能障害患者には禁忌であり

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

(引用文献：臨床医薬、14、461-466(1998))、現在は販売中止となっている。

上記のように、PPAR の活性化作用を有する薬物は高脂血症及び糖尿病に対する治療薬として有用であるが、副作用が多いことから副作用の少ない PPAR の活性化薬が望まれている。

ポリプレニル化合物の一つである (2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸 (開発コード「NIK-333」) は、レチノイン酸結合蛋白及びレチノイン酸受容体に対して親和性を示すことや、肝細胞癌における分化誘導作用及びアポトーシス誘導作用が知られている。臨床においては、NIK-333 は一年間の長期投与により肝癌根治治療後の再発を有意に抑制し、肝癌再発抑制作用が示唆されている。さらに、この時、肝機能障害及び他のレチノイドに見られる副作用はほとんど認められず、安全な薬剤である (引用文献：N. Eng. J. Med. 334、1561-1567 (1996))。

しかしながら、ポリプレニル化合物が PPAR を活性化することは全く知られていない。

発明の開示

従って、本発明は副作用の少ない PPAR の活性化剤を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、PPAR の活性化剤を見出すべく種々研究を重ねてきた。その結果、ポリプレニル化合物が PPAR α 及び γ の mRNA 発現を誘導し、さらに PPAR α に対してリガンド活性を有することを明らかにした。これらの結果から、ポリプレニル化合物は PPAR を活性化することを見出し、さらに研究を行うことにより本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ポリプレニル化合物を有効成分とするペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) の活性化剤を提供するものである。また、本発明により、ポリプレニル化合物を有効成分として含む高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

別の観点からは、上記の医薬の製造のためのポリプレニル化合物の使用；ヒトを含む哺乳類動物においてペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) を活性化する方法であって、ポリプレニル化合物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；並びに、高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病の予防及び／又は治療方法であって、予防及び／又は治療を必要とするヒトを含む哺乳類動物にポリプレニル化合物の予防及び／又は治療有効量を投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、NIK-333 で処理した細胞中の PPAR α の mRNA (wild type、splice variant) の発現を示す。

第2図は、NIK-333 で処理した細胞中の PPAR γ 1 の mRNA の発現を示す。

第3図は、NIK-333 又は Wy-14643 の PPAR α の発現ベクター未導入時 (－) 及び導入時 (＋) における PPAR α に対するリガンド活性を示す。

発明を実施するための最良の形態

日本国特願 2000-122974 号 (2000 年 4 月 24 日出願) の明細書の全ての開示を本明細書の開示に参照として含める。

本発明に使用されるポリプレニル化合物としては、(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸 (NIK-333) を特に好ましい化合物として挙げることができる。また、他のポリプレニル化合物として、特公昭 63-34855 公報に記載の 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸等の共役ポリプレニルカルボン酸 (ポリプレニル酸) 及びそのエステルなどを挙げることができる。

本発明で使用されるポリプレニル化合物は、公知の方法 (日本国特許公報昭 63-32058 号、J. Chem. Soc. (C), 2154 頁, 1966 年) により合成することができる。

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

本発明の PPAR 活性化剤、あるいは PPAR の活性化作用に基づく本発明の高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬を使用する場合には、通常、ポリプレニル化合物を含む医薬組成物を調製し、経口又は非経口のいずれか適当な投与方法により投与することができる。経口投与に適する医薬組成物の形態としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、軟カプセル剤、丸剤、散剤、液剤などが挙げられ、非経口投与に適する医薬組成物の形態としては、例えば、注射剤、座剤などが挙げられる。これらの医薬組成物は、ポリプレニル化合物又は薬理学上許容しうるその塩と薬学的に許容される通常の製剤担体の 1 種又は 2 種以上とを用いて常法により調製することができる。有効成分であるポリプレニル化合物を 2 種以上用いてもよい。

例えば、経口投与に適する医薬の場合には、製剤担体として、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの結合剤、グリセリン、エチレングリコールなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の医薬組成物を調製することができる。

また、非経口投与に適する医薬の場合には、製剤担体として、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤、無痛化剤などを使用することができる。

本発明の医薬は、PPAR の活性化により治療及び／又は予防が可能な疾患に適用することができ、ヒトを含む哺乳類動物に対して用いることが可能である。本発明の医薬により活性化可能な PPAR としては、例えば PPAR α 又は PPAR γ を好ましい対象として挙げるることができる。本発明の医薬の好ましい適用対象としては、

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

インスリン非依存性糖尿病又は高脂血症、あるいはそれらの疾患の合併症、例えば高インスリン血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、肥満等を挙げることができる。

本発明のPPAR活性化剤、あるいはPPARの活性化作用に基づく本発明の高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬を用いる場合、その投与量は特に限定されないが、例えば、成人1日あたり経口投与の場合には1～2,000mg、好ましくは20～800mg、非経口投与の場合には1～1,000mg、好ましくは10～100mgの範囲である。上記の投与量をそれぞれ1日1～3回投与することにより所望の予防及び／又は治療効果が期待できる。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 ヒト細胞株でのPPAR α 及びPPAR γ のmRNAの発現

ヒト細胞株としてCaco-2（大腸癌由来）を、10%牛胎仔血清を含むRPMI-1640培地にて、37℃で5%CO₂存在下で培養した。その後、無血清のRPMI-1640培地に培地を交換し48時間培養した後、NIK-333の作用を検討するため、NIK-333のエタノール溶液を最終濃度10 μ Mになるように添加した。添加0、0.5、1、2、5時間後にRNAを抽出し、RT-PCR法により、PPAR α 、PPAR γ 1及びPPAR γ 2のmRNAを観察した。

その結果、NIK-333は添加0.5時間後よりPPAR α のmRNAの発現が認められた（第1図）。また、NIK-333はPPAR γ 1のmRNAに対しても添加0.5時間後より発現が認められたが（第2図）、PPAR γ 2のmRNAの発現は認められなかった。

実施例2 PPAR α に対するリガンド活性

サル腎由来細胞株COS-7を、10%牛胎仔血清を含むDMEM培地にて、37℃で5%

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

CO₂ 存在下で培養した。その後、RXR α （レチノイン酸X受容体 α ）とPPAR α の発現ベクター及びその応答配列であるPPRE（ペルオキシゾーム増殖剤応答配列）をくみこんだレポーターベクターを細胞内に同時に導入し24時間培養し、NIK-333の作用を検討するため、NIK-333又はWy-14643（PPAR α の選択的作用薬）のエタノール溶液を最終濃度10 μ Mになるように添加した。その24時間培養後、ホタルルシフェラーゼの活性を測定した。測定値はウミシイタケルシフェラーゼ活性で標準化した値で示した。

第3図に示すように、NIK-333及びWy-14643はPPAR α の発現ベクター未導入時（－）ではルシフェラーゼ活性を増加せず、PPAR α の発現ベクター導入時（＋）のみルシフェラーゼ活性を増加させた。このNIK-333の作用は、Wy-14643と同等のリガンド活性の増加作用を示した。

産業上の利用可能性

ポリプレニル化合物はPPAR α 及び γ の発現を誘導し、さらにPPAR α に対するリガンド活性を有することから、PPARの活性化作用を有しており、高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病の予防及び／又は治療に有用である。

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

請求の範囲

1. ポリプレニル化合物を有効成分として含むペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体の活性化剤。
2. ポリプレニル化合物がポリプレニルカルボン酸である請求の範囲第1項に記載の活性化剤。
3. ポリプレニル化合物が 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸である請求の範囲第1項に記載の活性化剤。
4. ポリプレニル化合物が (2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸である請求の範囲第1項に記載の活性化剤。
5. さらに薬学的に許容される製剤担体を含む医薬組成物の形態である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項に記載の活性化剤。
6. 経口投与可能な形態である請求の範囲第1項から第5項のいずれか1項に記載の活性化剤。
7. ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体が PPAR α 又は PPAR γ である請求の範囲第1項から第6項のいずれか1項に記載の活性化剤。
8. ポリプレニル化合物を有効成分として含む高脂血症又はインスリン非依存性糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬。
9. ポリプレニル化合物がポリプレニルカルボン酸である請求の範囲第8項に記載の医薬。
10. ポリプレニル化合物が 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸である請求の範囲第8項に記載の医薬。
11. ポリプレニル化合物が (2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸である請求の範囲第8項に記載の医薬。
12. 薬学的に許容される製剤担体をさらに含む医薬組成物の形態の請求の範囲第8項から第11項のいずれか1項に記載の医薬。
13. 経口投与可能な形態である請求の範囲第8項から第12項のいずれか1項

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

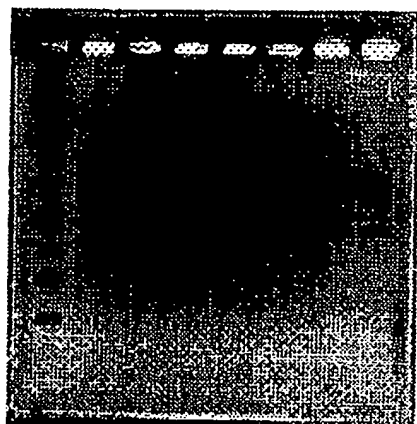
に記載の医薬。

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

第 1 図

M 0 0.5 1 2 5 (時間)

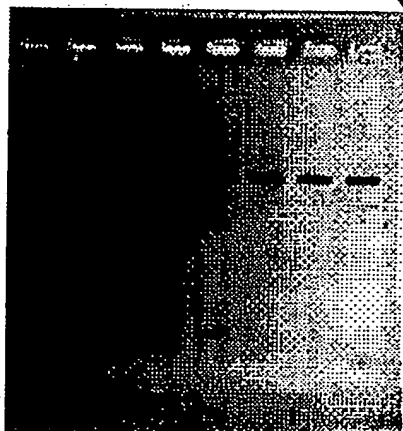


1417 b.p.(wild type)
1370 b.p.(splice variant)

M : マーカ

第 2 図

M 0 0.5 1 2 5 (時間)



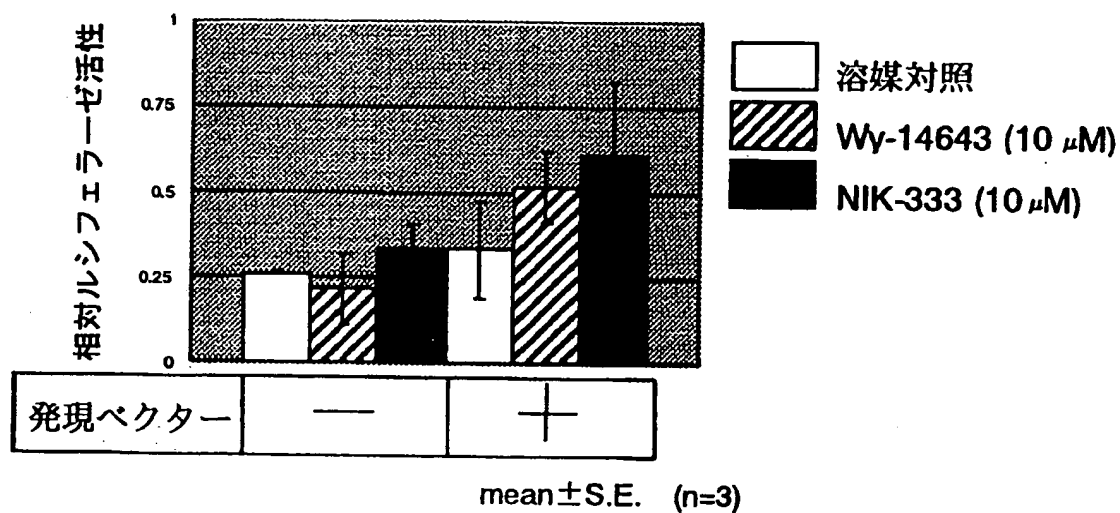
1447 b.p.

M : マーカ

WO 01/80854

PCT/JP01/03442

第3図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/202, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/202, A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELLINGHAUS, Peter, et al., "Phytanic acid activates the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in sterol carrier protein 2-/sterol carrier protein x-deficient mice", J. Biol. Chem., (1999), Vol.274, No.5, pages 2766 to 2772	1, 2, 5-9, 12, 13
Y	& Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.130:265265	1-13
Y	KLIEWER, Steven A., et al., "Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ ", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., (1997), Vol.94, No.9, pages 4318 to 4323	1-13
	& Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.127:30658	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 July, 2001 (04.07.01)Date of mailing of the international search report
17 July, 2001 (17.07.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03442

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GOETTLICHER, Martin, et al., "Structural and metabolic requirements for activators of the peroxisome proliferator-activated receptor", Biochem. Pharmacol., (1993), Vol.46, No.12, pages 2177 to 2184 & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.120:159789	1-13
Y	ISSEMANN, I., et al., "The peroxisome proliferator-activated receptor: retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipemic drugs", J. Mol. Endocrinol., (1993), Vol.11, No.1, pages 37 to 47 & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.119:263421	1-13
X	EP 194693 A1 (Eisai Co., Ltd.),	8, 9, 12, 13
Y	17 September, 1996 (17.09.96), & US 4788330 A & US, 4883916 A & JP 61-210050 A	8-13
Y	EP 54732 A1 (Eisai Co., Ltd.), 30 June, 1982 (30.06.82), & US 4655973 A & JP 57-106638 A	8-13

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/03442
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ¹ A61K31/202, A61P3/06, 3/10, 43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ¹ A61K31/202, A61P3/06, 3/10, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ELLINGHAUS, Peter, et al. Phytanic acid activates the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in sterol carrier protein 2-/sterol carrier protein x-deficient mice. J. Biol. Chem., 1999, Vol. 274, No. 5, pages 2766 to 2772	1, 2, 5-9, 12, 13
Y	& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 130:265265	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの		
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献		
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの		
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの		
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの		
「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	04.07.01	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信
		4 C 9 4 5 5
		電話番号 03-3581-1101 内線 3451

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 01/03442

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	KLIEWER, Steven A., et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1997, Vol.94, No.9, pages 4318 to 4323 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:30658	1-13
Y	GOETTLICHER, Martin, et al. Structural and metabolic requirements for activators of the peroxisome proliferator-activated receptor. Biochem. Pharmacol., 1993, Vol.46, No.12, pages 2177 to 2184 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 120:159789	1-13
Y	ISSEMAN, I., et al. The peroxisome proliferator-activated receptor:retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipemic drugs. J. Mol. Endocrinol., 1993, Vol.11, No.1, pages 37 to 47 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 119:263421	1-13
X	EP 194693 A1 (EISAI CO. LTD.) 17.9月.1996(17.09.96)	8, 9, 12, 13
Y	& US 4788330 A & US 4883916 A & JP 61-210050 A	8-13
Y	EP 54732 A1 (EISAI CO. LTD.) 30.6月.1982(30.06.82) & US 4655973 A & JP 57-106638 A	8-13

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.